

HNO 2021 · 69:868–877

<https://doi.org/10.1007/s00106-021-01018-z>

Angenommen: 9. Dezember 2020

Online publiziert: 18. März 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

**L. Klimek^{1,10} · A. Chaker² · T. Deitmer³ · S. K. Plontke⁴ · B. Wollenberg² · J. Bousquet^{5,6,7,8} · C. Bachert⁹**¹ Allergiezentrum Rheinland-Pfalz, Universitätsmedizin Mainz, Wiesbaden, Deutschland² Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, TU München, München, Deutschland³ Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, Deutschland⁴ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland⁵ Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland⁶ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, Frankreich⁷ INSERM U 1168, VIMA: Ageing and Chronic Diseases Epidemiological and Public Health Approaches, Villejuif, Frankreich⁸ UMR-S 1168, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Montigny le Bretonneux, Frankreich⁹ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gent, Gent, Belgien¹⁰ Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

Dupilumab besitzt einen Zusatznutzen für die Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine persistierende Entzündung der Schleimhaut von Nase und Nasennebenhöhlen (NNH) mit einer Prävalenz von ca. 5–12 % in der Allgemeinbevölkerung [1–4]. Sie ist verbunden mit erheblichen sozioökonomischen Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften [1–5]. Bei endoskopischem und/oder radiologischem Nachweis von polypöses-hyperplastischem Gewebe in Nasenhöhle (NHH) und/oder NNH bezeichnet man die Erkrankung als Polyposis nasi bzw. CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP) [5–7]. Die Polypen bei der CRSwNP weisen eine hohe Rezidivrate auf. Nach chirurgischer Entfernung mittels Nasennebenhöhlenoperation (NNH-Op.) sind innerhalb von 12 Monaten bei ca. 40 % der Patienten erneut Polypen nachweisbar [5]. Betrachtet man einen Zeitraum von 12 Jahren, tritt bei bis zu 80 % der Patienten eine Rezidivpolyposis auf, auch wenn viele dieser Patienten eine Dauertherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) und eine zeitweilige

Gabe von systemischen Kortikosteroiden (SCS) erhalten [5].

Eine längerfristige Gabe von SCS scheidet oftmals aus aufgrund der erheblichen und bedeutsamen unerwünschten Wirkungen [8].

Die CRSwNP ist eine immunologische Erkrankung der Schleimhäute von Nase und NNH, die durch verschiedene inflammatorische Endotypen gekennzeichnet ist und durch gezielte Intervention in das Entzündungsgeschehen behandelt werden kann („Präzisionsmedizin“) [9, 10]. Die Typ-2-Inflammation ist charakterisiert durch eine eosinophile Entzündung, verbunden mit dem Nachweis von TH2-Zytokinen wie Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 und IL-13 [10–12].

Die Standard-Pharmakotherapie der Typ-2-Inflammation bei der CRSwNP besteht aus INCS [5, 13–15].

Im Bedarfsfall werden über einen kurzen Zeitraum (i. d. R. nicht länger als 3 Wochen) auch SCS verordnet [16, 17]. Ergänzend werden Langzeit-Antibiotika [5] und/oder eine adaptive ASS-Desaktivierungsbehandlung eingesetzt [16–20].

Eine NNH-Op. ist indiziert, wenn die Pharmakotherapie nicht zur Kontrolle der CRSwNP führt [21–23].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Biologika entwickelt, die an unterschiedlichen Stellen in immunologische Mechanismen der chronischen Schleimhautentzündung eingreifen. Eine erste Zulassung für diese Indikation erfolgte in Europa durch Beschluss der Europäischen Kommission am 24.10.2019 für den IL-4-/IL-13-Antikörper Dupilumab. Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege und damit die TH-2-Entzündung gehemmt werden [24, 25]. Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) wird unter dem ATC-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code) D11AH05 geführt. Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt. Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα/γc) als auch der IL-

| Tab. 1 Zugelassene Anwendung bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) | | |
|--|-----------------------|-------------------------------|
| Wortlaut der Fachinformation | Orphan-Drug (ja/nein) | Datum der Zulassungserteilung |
| Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann | Nein | 24.10.2019 |

| Tab. 2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete für Dupilumab | |
|---|-------------------------------|
| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation) | Datum der Zulassungserteilung |
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen | 26.09.2017 |
| Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist <i>Ergänzung: Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</i> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μ l und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb | 06.05.2019 |
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen | 01.08.2019 |

^aFeNO fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid

^aWortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung vom 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungsweiterung vom 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen

4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α) durch Dupilumab gehemmt. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis (AD), Asthma und CRSwNP, weshalb Dupilumab für eine Therapie dieser Erkrankungen zugelassen wurde ([26]; **Tab. 1 und 2**).

Therapie der CRSwNP mit Biologika

Bei schweren Verlaufsformen der CRSwNP führen die Standard-Pharmakotherapie oder/und ein chirurgischer Eingriff häufig nicht zu einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik. Für diese „therapieresistenten“ Patienten wird Dupilumab bei Erwachsenen als Langzeittherapie zusätzlich zu INCS eingesetzt, wenn die Erkrankung mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht

ausreichend kontrolliert werden kann. Die relevanten deutschen Gesellschaften haben sich in einem Positionspapier auf eine sachgerechte Indikationsstellung geeinigt [26].

Die Dosierempfehlung liegt für Erwachsene bei 300 mg Dupilumab in 2-wöchigen Intervallen [25]. Bei Nichtansprechen der Therapie nach 24 Wochen ist ein Abbruch der Behandlung zu erwägen. Für Patienten unter 18 Jahren ist Dupilumab in der Indikation CRSwNP derzeit nicht zugelassen. Empfehlungen hinsichtlich Dosisanpassung nach Alter oder Gewicht liegen für die CRSwNP nicht vor [25, 27, 28].

Nach §35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Gemäß dem *Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittel-*

marktes (AMNOG) wird im AMNOG-Verfahren ein möglicher „Zusatznutzen“ innovativer Medikamente bestimmt, der über einen möglichen Preis für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) mitentscheidet und gleichzeitig den verschreibenden Ärzten eine höhere Verordnungssicherheit gibt. Pharmazeutische Hersteller müssen im AMNOG-Verfahren bei der Markteinführung und bei jeder Indikationserweiterung eines Medikaments Nachweise über dessen Zusatznutzen für die Patienten vorlegen. Dieses Verfahren wurde für Dupilumab bei der schweren CRSwNP am 14.05.2020 abgeschlossen.

Was ist der G-BA?

Der G-BA ist in Deutschland das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung. Während der Staat die gesetzlichen Rahmenbedingungen und die Aufgaben der Versorgung im Gesundheitswesen vorgibt, bestimmt die Selbstverwaltung die konkrete Ausgestaltung, und der G-BA legt fest, welche medizinischen Leistungen gesetzlich Versicherte erhalten. Seine Richtlinien sind für die GKV bindend und somit entscheidet er über die Verwendung von mehreren Hundert Milliarden Euro in der GKV. Zentrales Entscheidungsgremium des G-BA ist das Plenum, in dem insgesamt 13 Vertreter von Ärzten, Zahnärzten, Krankenhäusern und Krankenkassen sitzen. Es tagt in der Regel 2-mal im Monat. Der G-BA untersteht der Rechtsaufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit. Patientenvertreter aus vier bundesweiten Organisationen haben im G-BA ebenfalls Mitberatungs- und Anhörungs-, aber kein Stimmrecht. Die Aufgaben des G-BA sind im Sozialgesetzbuch (SGB V) verankert und betreffen viele Bereiche – von Qualitätsstandards in Krankenhäusern über ärztliche Behandlungsmethoden bis hin zur Versorgung mit Arzneimitteln. Für Letzteres ist er zentral beteiligt am sog. AMNOG-Verfahren, in welchem der G-BA über den Zusatznutzen neuer und innovativer Medikamente entscheidet. Diese Bewertung ist Grundlage für die nachfolgenden Preisverhandlungen und die Festlegung des Erstattungsbetrags

HNO 2021 · 69:868–877 <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01018-z>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

L. Klimek · A. Chaker · T. Deitmer · S. K. Plontke · B. Wollenberg · J. Bousquet · C. Bachert

Dupilumab besitzt einen Zusatznutzen für die Behandlung der chronischen Rhinosinuitis mit Nasenpolypen

Zusammenfassung

Hintergrund. Für Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinuitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die durch eine Dauertherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) und Gabe von systemischen Kortikosteroiden und/oder eine chirurgische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, gab es für lange Zeit keine zugelassenen kurativen Therapieoptionen. Bei der CRSwNP ist eine Behandlung mit T2-adressierenden Biologika möglich. Am 24.10.2019 hat die Europäische Kommission für Dupilumab als erstes Biologikum eine Zulassungserweiterung zur Therapie von unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP ausgesprochen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

Methoden. Auf der Grundlage zweier Phase-III-Studien wurde eine Metaanalyse anhand von individuellen Patientendaten durchgeführt. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, im Vergleich zu INCS untersucht.

Ergebnisse. Basierend auf den Studiendaten hat der G-BA entschieden, dass für Dupilumab

als Add-On zu INCS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat vorliegt.

Schlussfolgerung. Für Patienten mit schwerer CRSwNP, die durch eine Erhaltungstherapie mit INCS und Gabe von systemischen Kortikosteroiden und/oder eine chirurgische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden, besteht für die Gabe von Dupilumab als Add-On zu INCS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat allein.

Schlüsselwörter

Typ-2-Entzündung · AMNOG-Verfahren · CRSwNP · Biologika · Dupilumab · Zulassungserweiterung

Dupilumab has an additional benefit in treatment of chronic rhinosinuitis with nasal polyps

Abstract

Background. For patients with severe chronic rhinosinuitis with nasal polyps (CRSwNP) which cannot be controlled by continuous therapy with intranasal corticosteroids (INCS) and systemic corticosteroids and/or surgical treatment, there were no approved curative options for a long time. For CRSwNP treatment with T2-addressing biologics is possible. On October 24, 2019, the European Commission granted extended approval for dupilumab as the first biological agent for treatment of insufficiently controlled severe CRSwNP. The Federal Joint Committee (G-BA) evaluates the benefits of reimbursable drugs with new

active ingredients. This includes assessment of the additional benefit and its therapeutic relevance.

Methods. A meta-analysis was performed using individual patient data based on two phase III studies. Both studies examined the safety and efficacy of dupilumab as an add-on therapy to INCS for treatment of CRSwNP in adults inadequately controlled with systemic corticosteroids and/or surgery compared to INCS alone.

Results. Based on the present data, the G-BA decided that there is an indication of a

considerable additional benefit of dupilumab compared to mometasone furoate.

Conclusion. For patients with severe CRSwNP inadequately controlled with INCS and systemic corticosteroids and/or surgery, there is an indication of a considerable additional benefit for the administration of dupilumab as an add-on therapy to INCS compared to mometasone furoate alone.

Keywords

Type-2-inflammation · AMNOG procedure · CRSwNP · Biologics · Dupilumab · Additional approval

für das innovative Arzneimittel in der GKV.

Das AMNOG-Verfahren

Am 1. Januar 2011 trat das *Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG)* in Kraft, dessen erklärtes Ziel es ist, die Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen einzudämmen. Hierbei soll das AMNOG eine Balance schaffen zwischen Innovation und Bezahlbarkeit von Medikamenten, indem ein „Zusatznutzen“ innovativer Medikamente bestimmt wird, der

über einen möglichen Preis für die GKV mitentscheidet und gleichzeitig verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen setzt. Seit in Kraft treten des AMNOG müssen pharmazeutische Hersteller sofort bei der Markteinführung und bei jeder Indikationserweiterung eines Medikaments Nachweise über dessen Zusatznutzen für Patienten vorlegen. Welche Nachweise in dem Verfahren konkret eingereicht werden müssen, legt der G-BA für das jeweilige Medikament fest. Der G-BA entscheidet auch, ob und welcher Zusatznutzen dem neuen Arzneimittel zugesprochen wird.

Entscheidet der G-BA, dass für ein neues Arzneimittel *der Zusatznutzen nicht belegt* ist, wird dafür nach Möglichkeit ein Festbetrag festgesetzt. Ist dies nicht möglich, weil es keine weiteren pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimittel gibt, muss der Hersteller mit der GKV einen Erstattungsbetrag vereinbaren, der zu keinen höheren Kosten gegenüber der Vergleichstherapie führen darf.

Für Arzneimittel *mit belegtem Zusatznutzen* werden die Preise auf Basis der Bewertung des Zusatznutzens zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen

und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) ausgehandelt. Konkret verhandeln beide einen Erstattungsbetrag, der dem „Wert“ des innovativen Arzneimittels entsprechen soll. Können sich pharmazeutisches Unternehmen und GKV-SV nicht auf einen Preis einigen, entscheidet eine AMNOG-Schiedsstelle.

Für die pharmazeutischen Unternehmen bedeutet dies, dass sie Preise für innovative Arzneimittel nicht mehr nach eigenem Ermessen festlegen können. In direkten Verhandlungen soll ein fairer Ausgleich zwischen dem jeweiligen Arzneimittelhersteller und den gesetzlichen Krankenkassen gefunden werden. Innerhalb eines Jahres nach Markteinführung eines neuen Arzneimittels sollen beide Seiten den Erstattungsbetrag verhandeln, zu dem der Hersteller das Arzneimittel abgibt. Dieser Betrag gilt auch für die Privatversicherten und die Selbstzahler.

Ein *Zusatznutzen* eines Arzneimittels besteht, wenn der patientenrelevante therapeutische Effekt (der „Nutzen“) höher ist als der einer vergleichbaren Therapie (die „zweckmäßige Vergleichstherapie“).

Weitere Vorteile des Arzneimittels stuft der Gesetzgeber mit „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ ein. Der Zusatznutzen kann auch als „nicht quantifizierbar“ bewertet werden, wenn die Datenlage nicht ausreicht. „Zusatznutzen nicht belegt“ wird vergeben, wenn dieser auf Basis der vorgelegten Daten nicht belegt werden konnte. Auch kann es vorkommen, dass der Zusatznutzen als „geringer“ bewertet wird als der Nutzen der Vergleichstherapie.

Aufgrund der vom Hersteller gelieferten Daten wird die Ergebnissicherheit des belegten Zusatznutzens bewertet. Dabei erfolgt eine Abstufung zwischen „Beleg“, „Hinweis“ oder „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen. Ein „Beleg“ hat die höchste und ein „Anhaltspunkt“ die schwächste Aussagekraft. Ob eine Ergebnissicherheit als hoch, mittel oder schwach eingestuft wird, hängt beispielsweise davon ab, wie viele Studien zugrunde liegen, ob sie randomisiert sind, wie viele der Ergebnisse statistisch signifikant waren oder wie hoch das Verzerrungspotenzial (Bias) ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit

dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des G-BA. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Diese Behandlung muss sich in der praktischen Anwendung bereits bewährt haben und insgesamt zum Standard in dem Anwendungsgebiet zählen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Als Vergleichstherapie können auch nichtmedikamentöse Verfahren herangezogen werden, sofern sie die Voraussetzungen erfüllen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Ver-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den RCT mit Dupilumab bei CRSwNP (IPD-Metaanalyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24)

| Nutzendimension Endpunkt | Behandlungseffekt Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a |
|---|---|
| | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
| Mortalität | |
| Anzahl der Todesfälle | OR: NB RR: NB RD: NB |
| Morbidität | |
| <i>Symptomtagebuch</i> | |
| Veränderung der nasalen Kongestion/ Obstruktion (NC) | MWD: -0,81 [-0,93; -0,70] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,052 [-1,203; -0,900] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 Punkten im NC-S- core | OR: 5,643 [4,030; 7,902]; < 0,0001 RR: 2,309 [1,928; 2,764]; < 0,0001 RD: 39,912 [33,100; 46,724]; < 0,0001 |
| Veränderung des Verlusts des Geruchssinns | MWD: -1,02 [-1,15; -0,89] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,203 [-1,354; -1,052] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,28 Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns | OR: 14,048 [8,096; 24,377]; < 0,0001 RR: 8,457 [5,193; 13,775]; < 0,0001 RD: 41,961 [36,398; 47,523]; < 0,0001 |
| Veränderung der Rhinorrhö (anterior/posterior) | MWD: -0,57 [-0,67; -0,46] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,797 [-0,950; -0,645] |
| Veränderung des Total Symptom Score (TSS) | MWD: -2,38 [-2,68; -2,07] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,198 [-1,351; -1,046] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2,67 Punkten im TSS | OR: 8,275 [5,766; 11,876]; < 0,0001 RR: 3,260 [2,587; 4,109]; < 0,0001 RD: 47,290 [40,814; 53,766]; < 0,0001 |
| <i>SNOT-22</i> | |
| Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores | MWD: -18,08 [-20,62; -15,53] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,095 [-1,249; -0,941] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 8,9 Punkten im SNOT-22-Gesamtscore | OR: 3,345 [2,396; 4,670]; < 0,0001 RR: 1,500 [1,331; 1,689]; < 0,0001 RD: 26,435 [19,458; 33,412]; < 0,0001 |
| <i>Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn</i> | |
| Veränderung des UPSIT-Scores | MWD: 10,28 [9,13; 11,43] ^b ; < 0,0001 H'g: 1,373 [1,219; 1,527] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24 | OR: 21,517 [12,241; 37,823]; < 0,0001 RR: 7,218 [4,713; 11,056]; < 0,0001 RD: 56,579 [50,201; 62,957]; < 0,0001 |
| Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns | MWD: -0,79 [-0,92; -0,65] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,890 [-1,045; -0,735] |
| <i>Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand</i> | |
| Veränderung der VAS Rhinosinusitis | MWD: -2,78 [-3,18; -2,39] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,097 [-1,252; -0,941] |
| Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24 | OR: 4,662 [3,096; 7,020]; < 0,0001 RR: 1,739 [1,496; 2,022]; < 0,0001 RD: 34,350 [26,198; 42,501]; < 0,0001 |
| Veränderung der EQ-5D-VAS | MWD: 7,90 [5,35; 10,45] ^b ; < 0,0001 H'g: 0,482 [0,326; 0,637] |
| <i>Nasenpolypenscore (NPS)</i> | |
| Veränderung des NPS | MWD: -1,86 [-2,09; -1,63] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,229 [-1,382; -1,076] |

gleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des G-BA nach §35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattfinden.

Rechtsgrundlage

Nach §35a Absatz 1 SGB V bewertet der G-BA den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die GKV,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach §35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach §35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Ver-

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Nutzendimension Endpunkt | Behandlungseffekt Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a |
|--|--|
| | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
| <i>Notfalltherapie</i> | |
| Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-Op. ^c | HR: 0,258 [0,173; 0,386]; < 0,0001 |
| Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund | HR: 0,274 [0,181; 0,413]; < 0,0001 |
| Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen | HR: 0,129 [0,067; 0,25]; < 0,0001 |
| Zeit bis zur ersten NNH-Op. ^c | HR: 0,236 [0,085; 0,654]; 0,0055 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität | Siehe Anhang 4-G von Modul 4D |
| Sicherheit | |
| <i>Gesamtraten</i> | |
| UE | OR: 0,719 [0,506; 1,020]; 0,0647 RR: 0,917 [0,841; 1,000]; 0,0503 RD: -6,405 [-12,897; 0,088]; 0,0532 |
| SUE | OR: 0,376 [0,198; 0,714]; 0,0029 RR: 0,400 [0,219; 0,729]; 0,0028 RD: -5,239 [-9,400; -1,079]; 0,0136 |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE ^d | <i>SINUS-24 (24 Wochen)</i> OR: 1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 RR: 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 RD: 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432 <i>SINUS-52 (24 Wochen)</i> OR: 0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 RR: 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 RD: -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117 <i>SINUS-52 (52 Wochen)</i> OR: 0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 RR: 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 RD: -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172 |
| <i>Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen</i> | |
| UESI | In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums ^d | <i>SINUS-24 (24 Wochen)</i> OR: 0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 RR: 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 RD: -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218 <i>SINUS-52 (24 Wochen)</i> OR: 0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 RR: 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 RD: -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003 <i>SINUS-52 (52 Wochen)</i> OR: 0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 RR: 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 RD: -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | OR: 0,643 [0,471; 0,878]; 0,0055 RR: 0,767 [0,641; 0,918]; 0,0039 RD: -10,334 [-17,699; -2,970]; 0,0060 |

öffentlichung. Der Beschluss ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Dupilumab in der Indikation CRSwNP

Am 01.07.2019 fand unter der Vorgangsnummer 2019-B-093 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde eine Therapie mit topischen, INCS mit Budesonid oder Mometasonfuroat als zweckmäßige Vergleichstherapie für CRSwNP benannt.

Ergebnisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen von Dupilumab bei CRSwNP

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP wurden die Studien SINUS-24 und SINUS-52 als relevante Studien identifiziert.

Bei SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte doppelblinde kontrollierte multizentrische Phase-III-Studien. Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug 24 Wochen (SINUS-24) bzw. 52 Wochen (SINUS-52). In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen (≥18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, im Vergleich zu INCS untersucht. Es wurde eine Metaanalyse auf Grundlage individueller Patientendaten (IPD) aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse für die in den Studien erhobenen Einzelparameter sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von Patienten mit schwerer CRSwNP beruhte auf dieser IPD-Metaanalyse der beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24. Da es sich bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 um randomisierte kon-

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Nutzendimension Endpunkt | Behandlungseffekt Dupilumab + INCS ^a vs. INCS ^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|-------------------------------|--|
| PT: Nasenpolypen ^d | <i>SINUS-24 (24 Wochen)</i> OR: 0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 RR: 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 RD: -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456 |
| | <i>SINUS-52 (24 Wochen)</i> OR: 0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 RR: 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 RD: -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012 |
| | <i>SINUS-52 (52 Wochen)</i> OR: 0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 RR: 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 RD: -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005 |
| PT: Asthma | OR: 0,272 [0,126; 0,588]; 0,0010 |
| | RR: 0,288 [0,138; 0,604]; 0,0010 |
| | RD: -5,568 [-9,012; -2,124]; 0,0016 |

INCS intranasale Kortikosteroide, NB nicht berechnet, SNOT-22 22-Item Sino-Nasal Outcome Test, UP-SIT University of Pennsylvania Smell Identification Test, VAS visuelle Analogskala, EQ-5D European Quality of Life – Five Dimensions, SCS systemische Kortikosteroide, NNH-Op. Nasennebenhöhlenoperation, NPS Nasenpolypenscore, UE unerwünschtes Ereignis, SUE schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UESI unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, MWD Mittelwertdifferenz, H_g Hedges' g, RR Risk Ratio, OR Odds Ratio, RD Risikodifferenz, KI Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, SOC „system organ class“, PT „preferred term“ (MedDRA, Version 21.0)

^aMometasonfuroat

^bÄnderung des „least square mean“ („LS mean change“)

^cNNH-Op. ist operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-Op. Es wurden sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-Operationen berücksichtigt

^dFür diese Endpunkte kann die IPD-Metaanalyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden Daher sind die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt

Tab. 4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP (Quelle: IQWiG-Berichte – Nr. 890 Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) –Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann ^{b,c} | Eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^{c,d} | Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich |

CRSwNP chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss, pU pharmazeutischer Unternehmer, SCS systemisches Kortikosteroid

^aDargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich auf das geplante Anwendungsgebiet von Dupilumab zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen frühere Therapien mit SCS und/oder eine Op. versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist

^bEs wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Bezeichnung des finalen Anwendungsgebiets von dem zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiet weder die Fragestellung der vorliegenden Bewertung noch die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage stellen. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet

^cDer G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommen, invasive Behandlungsoptionen derzeit nicht angezeigt sind

^dGemäß G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie infrage kommt

trollierte doppelblinde multizentrische Vergleichsstudien handelt, entsprechen diese der Evidenzstufe Ib. Die IPD-Metaanalyse dieser Studien entspricht der Evidenzstufe Ia. Die Studien weisen sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und besitzen somit eine hohe Aussagekraft. Infolgedessen wurde bei homogenen Ergebnissen und statistischer Signifikanz in der IPD-Metaanalyse für den jeweiligen Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgte gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §5 Abs. 7 und ist in **Tab. 4** dargestellt. Die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung wurden hierbei in die Beurteilung einbezogen.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigte die IPD-Metaanalyse für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS in allen untersuchten Morbiditätspunkten eine statistisch signifikante und gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung. Die Überlegenheit von Dupilumab umfasste das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der CRSwNP. So wurde unter Dupilumab die weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie nasaler Kongestion/Obstruktion, Rhinorrhö und Verlust des Riechvermögens erreicht. Die Betrachtung der einzelnen Items des SNOT-22 verdeutlicht, dass sich diese umfassende Verbesserung der Symptomatik auch in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Darüber hinaus konnte der Bedarf für eine SCS-Therapie sowie die Notwendigkeit einer NNH-Op. unter Dupilumab deutlich reduziert werden. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigten eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

Gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeichnet sich Dupilumab gleichzeitig als systemische Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich

| Abkürzungen | |
|-------------|--|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CRSwNP | Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen („chronic rhinosinusitis with nasal polyps“) |
| EGPA | Eosinophilengranulomatose mit Polyangiitis |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPOS | Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen („European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps“) |
| EQ-5D | European Quality of Life – Five Dimensions |
| EUFOREA | European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases |
| FeNO | Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| H'g | Hedges' g |
| HR | Hazard Ratio |
| IgE | Immunglobulin E |
| IL | Interleukin |
| IL-13Ra | IL-13-Rezeptor-alpha |
| IL-4Ra | IL-4-Rezeptor-alpha |
| INCS | Intranasale Kortikosteroide („intranasal corticosteroids“) |
| IPD | Individuelle Patientendaten |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS Mean | „Least square mean“ |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MW | Mittelwert |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NB | Nicht berechnet |

| Abkürzungen (Fortsetzung) | |
|---------------------------|---|
| NC | Nasale Kongestion/Obstruktion („nasal congestion/obstruction“) |
| NNH-Op. | Nasennebenhöhlenoperation |
| NPS | Nasenpolypenscore |
| NSAID-ERD | Analgetikaintoleranzsyndrom („nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease“) |
| OR | Odds Ratio |
| PT | „Preferred term“ |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie („randomized controlled trial“) |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Risk Ratio |
| SCS | Systemische Kortikosteroide („systemic corticosteroids“) |
| SNOT-22 | 22-Item Sino-Nasal Outcome Test |
| SOC | Systemorganklasse („system organ class“) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| Tdap-Impfstoff | Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisimpfstoff |
| TSS | Total Symptom Score |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VerFO | Verfahrensordnung |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

zu INCS allein durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus.

Das AMNOG-Verfahren dient u. a. der Kosteneinsparung bzw. dem effizienten Einsatz finanzieller Ressourcen in der GKV in Deutschland. Demnach sollte die nun abgeschlossene G-BA-Bewertung auch beurteilen, welche Kosten durch den Einsatz von Dupilumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP für die GKV in Deutschland entste-

hen. Hierzu wurde zunächst geschätzt, für wie viele Erwachsene mit schwerer CRSwNP, deren Erkrankung mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, Dupilumab infrage kommt und einen erheblichen Zusatznutzen beinhaltet. Die Zahl wurde auf 10.500 bis 12.572 Patienten geschätzt. Bei Jahrestherapiekosten pro Patient von etwa 1.898.507 € ist somit von Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt von 199.343.235 € bis 238.680.300 € auszugehen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Mometasonfuroat sind bei Jahrestherapiekosten pro Patient von 126,34 € bis 252,68 € somit von Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt von 1.326.570 € bis 3.176.693 € auszugehen, für Budesonid bei Jahrestherapiekosten pro Patient von 151,60–210,02 € von Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt von etwa 1.591.800 € bis 2.640.371 €. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie NNH-Operationen, SCS und andere Leistungen sind in dieser Berechnung nicht berücksichtigt, da sie patientenindividuell unterschiedlich ausfallen können.

Diskussion und Zusammenfassung

Derzeit existiert keine einheitliche Einteilung der Schweregrade der CRSwNP. Das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) schlägt eine Einteilung der Symptomschwere der CRSwNP mithilfe endoskopischer Beurteilung und der rhinosinuitisspezifischen visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihre Symptomschwere von 0 (gar nicht belastend) bis 10 (sehr stark belastend) angeben [5]. Laut EPOS indiziert ein VAS-Score von 0 bis 3 eine leichte, ein Score von > 3 bis 7 eine mittelschwere und ein Score > 7 bis 10 eine schwere Ausprägung der Rhinosinuitissymptome [5].

Neben der Symptomschwere sind für die Einschätzung des Schweregrads der CRSwNP weitere Krankheitscharakteristika wie die Ausprägung der Nasenpolypen, die Beeinträchtigung der Lebensqualität, das Vorliegen von Komorbiditäten wie Asthma und/oder N-ERD sowie

die vorherige Therapie mit SCS und/oder NNH-Op. relevant [26].

Nach Ansicht der Autoren besteht ein therapeutischer Bedarf über die zuvor vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus. Insbesondere die aktuelle COVID-19-Pandemie hat Situationen aufgezeigt, in denen eine Therapie mit SCS nicht sinnvoll erscheint oder operative Eingriffe nicht durchführbar sind [29–31].

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: Dupilumab (Dupixent®) ist angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Für diese Patienten gab es nach bisherigem Stand der medizinischen Forschung keine zugelassenen kurativen Therapieoptionen, die zielgerichtet in die Krankheitsursache eingreift. Hier erschien eine Nutzenbewertung für Dupilumab in dieser Indikation und Durchführung eines AMNOG-Verfahrens ausgesprochen sinnvoll.

In der Gesamtabwägung ergab sich aus der unter Dupilumab erzielten weitgehenden und langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wurde vom IQWiG somit ein Beleg für einen nichtquantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, bei jedoch zu erwartenden erheblichen Zusatzkosten für die GKV, der G-BA aber trotz Vorliegen von Daten der höchsten Evidenzgüte, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht.

Dupilumab ist somit als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei

denen durch SCS und/oder NNH-Op. keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann und für die bisher keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. L. Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
Wiesbaden
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden,
Deutschland
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK-Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotk außerhalb der eingereichten Arbeit, sowie Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI. A. Chaker führt über die Technische Universität München Beratungsleistungen (z. B. Advisory Boards, DSMBs), Vorträge oder weitere Aktivitäten für Allergopharma, ALK-Abelló, AstraZeneca, GSK, HAL Allergie, Mundipharma, Nexter, Immunotek, Lofarma, SanofiGenzyme und Regeneron durch; hat klinische Studien oder Forschungsgelder über die Technische Universität München erhalten von ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard/Allergen Therapeutics, ASIT Biotech, GSK, Novartis, Roche, und Zeller AG, ferner Forschungsmittel erhalten vom Umweltbundesamt der Bundesrepublik Deutschland, EIT Health und DZL (BMBF). A. Chaker hat ferner Honorare und Reisekostenerstattungen erhalten vom Bayerischen Ärzteblatt, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology. B. Wollenberg hat Honorare und/oder Forschungsgelder von MSD, Sanofi, AstraZeneca, Novartis und BMS Adboard außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten. C. Bousquet berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Chiesi, Cipla, Hikma, Menarini, Mundipharma, Mylan, Novartis, Purina, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva, Uriach, andere von KYomed INNOV außerhalb der vorliegenden Arbeit. C. Bachert erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von Sanofi, Novartis, GSK und AstraZeneca außerhalb der vorliegenden Arbeit. T. Deitmer und S.K. Plontke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A et al (2011) Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy* 66(9):1216–1223.

<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x>

- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Greene SJ et al (2017) Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 72(2):274–281. <https://doi.org/10.1111/all.13042>
- Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S (2019) Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA²LEN study. *Rhinology* 57(1):43–48. <https://doi.org/10.4193/Rhin18.061>
- Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD et al (2015) Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 70(5):533–539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al (2020) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 58(Suppl S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
- Rosenfeld RM (2007) Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137(3):365–377. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.07.021>
- Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M et al (2018) Guideline for “rhinosinusitis”-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *HNO* 66(1):38–74. <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0401-5>
- Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I et al (2020) Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 10:1. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0303-6>
- Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B (2018) Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int* 27(2):56–65. <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0048-5>
- Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell L-O, Arebro J, Olze H et al (2016) Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 137(5):1449–1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>
- Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID (2002) Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 57(10):875–879. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.875>
- Klimek L, Spielhauer M, Alali A, Cichy M, Huppertz T, Hagemann J (2020) Eosinophilie unter dupilumab bei chronischer rhinosinusitis mit polyposis nasi und asthma bronchiale. *Laryngorhinootologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1200-1830>
- GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Zugriffen: 12. März 2021
- Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker A, Huppertz T, Deitmer T et al (2020) Stellungnahme zur Anwendung von Glukokortikosteroiden bei entzündlichen Erkrankungen der oberen Atemwege (u. a. allergische Rhinitis/chronische Rhinosinusitis) während der aktuellen COVID-19-

Pandemie – Empfehlungen des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BVHNO) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC). Laryngorhinootologie 99(5):280–281. <https://doi.org/10.1055/a-1148-3553>

15. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH (2016) International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis executive summary. Int Forum Allergy Rhinol 6(Suppl 1):S3–S21. <https://doi.org/10.1002/alr.21694>
16. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Cornet M et al (2016) Role of corticosteroids in functional endoscopic sinus surgery—a systematic review and meta-analysis. Rhinology 54(1):3–19. <https://doi.org/10.4193/Rhin15.079>
17. Voorham J, Xu X, Price DB, Golam S, Davis J, Zhi Jie LJ et al (2018) Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. Allergy 74(2):273–283. <https://doi.org/10.1111/all.13556>
18. Kirsche H, Klimek L (2015) ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis: Differentialdiagnostik und Therapie. HNO 63(5):357–363. <https://doi.org/10.1007/s00106-015-0008-7>
19. Klimek L, Pfaar O (2009) Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? Immunol Allergy Clin North Am 29(4):669–675. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2009.07.008>
20. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G et al (2019) Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy 74(1):28–39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
21. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW (2018) Prevention of chronic rhinosinusitis. Rhinology 56(4):307–315. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.027>
22. Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L, Desrosiers MY (2018) Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. Rhinology 56(2):155–157. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.115>
23. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA et al (2016) Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Rhinology 54(2):117–128. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.023>
24. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017) Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol 13(5):425–437. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>
25. Sanofi-Aventis_Deutschland_GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2020:p.21.
26. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker A, Strieth S, Hoffmann TK et al (2020) Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC).

Laryngorhinootologie 99(8):511–527. <https://doi.org/10.1055/a-1197-0136>

27. (2019) A Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Bilateral Nasal Polyps (SINUS-24). Sanofi. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912468>. Zugegriffen: 9. März 2020
28. (2019) Controlled clinical study of dupilumab in patients with nasal polyps (SINUS-52). Sanofi. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02898454>. Zugegriffen: 9. März 2020
29. Klimek L, Becker S, Buhl R, Chaker AM, Huppertz T, Hoffmann TK et al (2020) Positionspapier: Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis während der COVID-19-Pandemie im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) – Diese Empfehlungen basieren auf dem EAACI Positionspapier “Treatment of chronic Rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the COVID-19 pandemics – An EAACI Position Paper”, Allergy, 2020 und wurden auf die Situation im deutschen Gesundheitswesen angepasst. Laryngorhinootologie 99(6):356–364. <https://doi.org/10.1055/a-1164-9696>
30. Klimek L, Hagemann J, Alali A, Spielhauer M, Huppertz T, Hörmann K et al (2020) Telemedicine allows quantitative measuring of olfactory dysfunction in COVID-19. Allergy. <https://doi.org/10.1111/all.14467>
31. Klimek L, Pfaar O, Worm M (2020) Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen COVID-19-Pandemie - ein Positionspapier von AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases in times of the current COVID-19 pandemic—Position paper of AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. AL 43(7):255

Fachnachrichten

Band 69 | Heft 5 | Mai 2021

HNO

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Deutsche Akademie für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

100 Jahre DGHNO-KHC

- Geschichte der deutschen HNO-Heilkunde bis zur Gründung der Fachgesellschaft und ab 1921
- Geschichte der deutschsprachigen HNO-Zeitschriften
- Internationale Vernetzung der DGHNO-KHC

Medizinische Apps 

100 JAHRE DGHNO-KHC

WO KOMMEN WIR HER?
WO STEHEN WIR?
WO GEHEN WIR HIN?



www.springermedizin.de 

Julius-Springer-Preis für HNO-Heilkunde 2022

Springer Medizin vergibt einen Preis für den besten CME-Beitrag

Sie haben gerade ein Thema in Arbeit, das für einen CME-Beitrag geeignet wäre? Dann möchten wir Sie aufrufen, uns dieses Thema zu schicken.

- Der neu gestiftete Preis ist mit 2000 EUR dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben.
- Prämiert wird der beste CME-Beitrag der letzten beiden Jahre
- Preisverleihung mit Urkunde und Pressemitteilung
- Weitere Hinweise: HNO-Redaktion: Dagmar Lorenz, E-Mail: dagmar.lorenz@springer.com

Autorenhinweise unter <https://www.springermedizin.de/autoren> oder diesem QR-Code:

